ARTIGO ORIGINAL

Lesão Endotelial em Pacientes Migranosos como fator de risco para o Acidente Vascular Encefálico

Mauro Eduardo Jurno[1], José Muniz Pazeli Júnior[1], Gabriela D'avila Moreira[2], Ludmylla Nascimento Moreira[2], Michelle Capanema Maciel[2], Raíssa Zanol Brant de Argolo Xavier[2], Thamires Ribeiro de Paula[2].

1. Professores da Faculdade de Medicina de Barbacena.

2. Alunos da Faculdade de Medicina de Barbacena.

Autor correspondente:

Mauro Eduardo Jurno

E-mail: jurno@uol.com.br ; mejurno@gmail.com

RESUMO

Introdução: Acredita-se que a patogenia da migrânea decorra de um distúrbio neurovascular envolvendo depressão cortical, inflamação neurogênica e vasodilatação. A vasculopatia da enxaqueca seria uma explicação para disfunção endotelial, predispondo ao acidente vascular encefálico isquêmico comprovadamente mais prevalente em migranosos. Objetivo: Analisar a espessura da íntima média da artéria carótida (EIMC) de migranosos com e sem aura, comparando-os a controles. Materiais e métodos: Estudo de corte transversal, sobre a presença de alterações endoteliais e metabólicas em 100 pacientes migranosos atendidos no ambulatório de Neurologia da Faculdade de Medicina de Barbacena. Resultados: Foram avaliados pacientes com média de idade de 34,62 ± 12,79 anos dividindo-os com aura e sem áurea e com mais e menos de 10 anos. O grupo controle apresentou glicemia com valores elevados quando comparado aos migranosos (p=0,0173). Quanto à EIMC, não houve diferença entre os pacientes do grupo controle e migranosos ou entre as subdivisões deste (p>0,05). Conclusão: O presente estudo não identificou alterações referidas à espessura da íntima média da artéria carótidacomo marcador de maior risco para o AVEI.

Palavras-chave: Migrânea. Acidente vascular isquêmico. Disfunção endotelial.

INTRODUÇÃO

A migrânea enquadra-se no grupo das cefaleias primárias, normalmente acomete indivíduos nas faixas etárias mais produtivas e apresenta provável etiologia multifatorial. Evidencia-se com alta prevalência afetando 12% da população e predomínio no sexo feminino, afetando a qualidade de vida.[1,2] Cursando com episódios de duração de 4 a 72 horas, tipicamente, manifesta-se com localização unilateral, caráter pulsátil, intensidade moderada ou severa sendo associada também a sintomas como fotofobia, fonofobia, náuseas e vômitos. Subdivide-se em dois subtipos principais: migranea sem aura (MsA) e migrânea com aura (McA).[3]

Embora a patogenia da enxaqueca não seja completamente elucidada, as teorias mais aceitas sugerem um distúrbio neurovascular envolvendo depressão cortical, inflamação neurogênica e vasodilatação.[4] Acredita-se que a vasculopatia da enxaqueca possa ser uma das causas de disfunção endotelial, uma desordem na ativação do endotélio e na reatividade vascular predispondo a eventos ateroscleróticos[5] tais como o infarto miocárdico e acidente vascular encefálico isquêmico (AVEI).[6]

A associação entre enxaqueca e doença vascular é apoiada por numerosos estudos epidemiológicos que demonstraram maior risco de desenvolvimento de eventos vasculares cerebrais e sistêmicos em pacientes com migrânea[7,8,9,10], especialmente em mulheres jovens com história de migrânea com aura.[11,12,13]

A ultrassonografia de carótidas tornou-se um método de avaliação de escolha por ser capaz de detectar o espessamento da camada íntima média ou ainda placas ateroscleróticas de forma não invasiva, rápida, indolor, que dispensa preparo específico prévio do paciente, além de ter uma boa eficácia e acessibilidade.[14]

O endotélio serve como uma barreira mecânica e biológica e sua disfunção é mediada pelo estresse oxidativo e caracterizada por redução da biodisponibilidade de vasodilatadores, como o oxido nítrico[15,16,17], e aumento dos fatores vasoconstritores derivados do endotélio, o que provoca comprometimento da vasodilatação.[18]

Define-se AVEI pelo aparecimento súbito de sintomas e/ou perda de função cerebral focal, algumas vezes global, com duração superior a 24 horas, ou que provoquem a morte.[19] Ocorre devido à diminuição do fluxo sanguíneo arterial em uma área restrita do encéfalo, seja por origem hemodinâmica ou obstrutiva.[20,21] O quadro clínico é variável, dependendo da localização, e geralmente estão presentes déficits focais e rebaixamento do nível de consciência.[22]

O acidente vascular encefálico é a segunda maior causa de morte no mundo, aproximadamente 5,7 milhões de óbitos por ano do qual um terço desses eventos atinge pessoas economicamente ativas e, caso não haja medidas a fim de intervir no perfil epidemiológico dessa doença, é previsto que o número de óbitos por AVE chegará a 7,8 milhões em 2030.[23]

Os estudos relacionados à migrânea são, portanto, imprescindíveis para aprimorar o entendimento e tratamento da doença, visto que poderiam impactar na detecção e prevenção de um desdobramento ainda mais grave: o acidente vascular encefálico isquêmico.[24,25]

Desse modo, o presente estudo teve como objetivo analisar a espessura da camada intima média de carótidas de pacientes com migrânea com e sem aura, comparando-os ao grupo controle. Avaliou-se também se o migranoso com maior tempo de doença e com perfil metabólico alterados são características capazes de acarretar alterações vasculares mais relevantes.

METODOLOGIA

Esta pesquisa foi um estudo de corte transversal, sobre a presença de alterações endoteliais, metabólicas e antropométricas em pacientes migranosos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais.

Em uma abordagem inicial, aqueles pacientes atendidos no ambulatório de Neurologia da Faculdade de Medicina de Barbacena, pelo pesquisador responsável foram convidados a participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. O diagnóstico da migrânea foi firmado utilizando-se os critérios de referência da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD III- Beta).[26]

O estudo foi realizado com 100 voluntários, divididos em três grupos com idade entre 18 a 65 anos, assim chamados de grupo I, II e III, da seguinte forma:

a) Grupo I: Composto por 45 pacientes com o diagnóstico de migrânea há menos de 10 anos. Estes foram ainda subdivididos entre: i) 21 pacientes migranosos com aura; ii) 24 pacientes migranosos sem aura.

b) Grupo II: Composto por 33 pacientes com o diagnóstico de migrânea há mais de 10 anos. Estes foram ainda subdivididos entre: i) 16 pacientes migranosos com aura; ii) 17 pacientes migranosos sem aura.

c) Grupo III: Composto por 22 voluntários que após consulta clínica referiram que não apresentavam cefaleia e que foram recrutados nos ambulatórios de clínica médica.

Todos os pacientes foram orientados para permanecer pelo menos uma semana sem uso de medicamento profilático para a migrânea e, 72 horas sem uso de analgésicos.

Para os pacientes dos três grupos foram solicitados os seguintes exames de sangue: proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), colesterol total e HDL, triglicerídeos e glicemia de jejum.

Todos os participantes submeteram-se a aferição da pressão arterial (PA), exame de índice tornozelo-braquial (ITB), ao exame de ultrassonografia de carótidas (US) para mensuração da espessura da íntima média da artéria carótida (EIMC) e, por fim, foram obtidos os dados antropométricos para calcular o índice de massa corporal (IMC).

O exame do ITB foi realizado com o paciente em decúbito dorsal. Os valores de referência para o ITB foram: maiores que 1,3 - endurecimento arterial; entre 1,3 e 0,9 - considerados normais e menores que 0,9 - indicativos de obstrução arterial.[27]

Nas artérias carótidas, o ultrassom permite a visualização de duas linhas ecogênicas geradas pela interface entre a luz arterial e a camada íntima e entre a camada média e a adventícia (Figura1). O espaço compreendido entre essas duas linhas corresponde à soma das camadas íntima e média e são identificadas no vaso tanto na parede proximal quanto na distal tendo como referência a proximidade ao transdutor.[28] A

medida da espessura da EIMC da parede posterior tem sido a mais frequentemente adotada, uma vez que estudos ao confrontarem os achados de US com a histologia indicaram que as medidas da parede distal são mais próximas da real espessura da parede do vaso[29], além de serem mais reprodutíveis. Diferentes segmentos das artérias carótidas podem ser avaliados, incluindo a carótida comum, a bifurcação carotídea, o bulbo e a carótida interna, porém, a medida da carótida comum é a ideal pela maior facilidade técnica quanto pela sensibilidade na detecção de alterações.[30]

O exame de Ultrassonografia de carótidas foi realizado utilizando-se aparelho ultrassom SonoSite M-Turbo 6-13MHZ (Fujifilm SonoSite, Inc., Bothell, WA, USA). Foi escaneada a EIMC, para isso inicialmente foi identificada a parte proximal do bulbo carotídeo desta artéria de ambos os lados. Foi feita a mensuração em aproximadamente um centímetro na parede posterior da artéria carótida comum, tendo como limite superior o bulbo carotídeo. As medidas foram realizadas, de acordo com o protocolo automático para a EIMC do aparelho utilizado.

O exame foi feito manualmente, com o paciente em posição supina com rotação da cabeça de 45 graus para o lado contrário à artéria examinada.

Foi realizada revisão de todas as imagens feitas, por um profissional com experiência na realização de ultrassonografia a beira do leito prezando pela qualidade das mesmas.

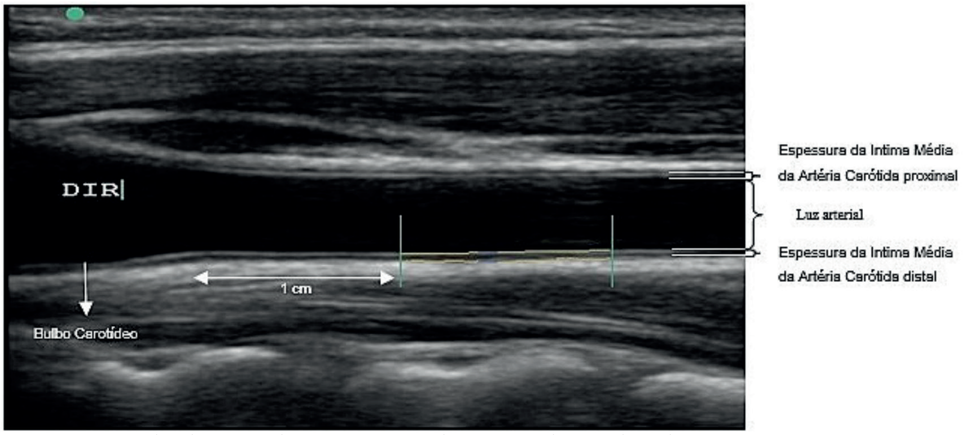

Figura 1. Imagem de ultrasom de artéria carótida comum direita de voluntário com migrânea com aura.

AMOSTRAGEM

Os participantes do estudo foram selecionados entre os pacientes migranosos atendidos no ambulatório de Neurologia, da Faculdade de Medicina de Barbacena. Foi adotado como critério de inclusão: a) pacientes com diagnóstico de migrânea conforme critérios da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD III-Beta)[26] e que concordaram em participar do estudo; b) pacientes com idade entre 18 e 65 anos de idade. Os critérios de exclusão: i) pacientes que não aceitaram participar da pesquisa; ii) pacientes com índice de massa corporal (IMC) inferior a 18 kg/m^2 ou superior a 35 kg/m^2, história pregressa de doença cardiovascular (incluindo coronária isquêmica doença arterial, doenças cerebrovasculares, arteriopatia periférica ou insuficiência cardíaca), síndrome de Raynaud, condições inflamatórias sistêmicas, doenças autoimunes e reumatológicas, uso continuado de corticosteroides, histórico de neoplasia, doença renal crônica, gravidez ou aleitamento, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e tabagismo pesado (definido como fumar mais de cinco cigarros/dia); iii) indivíduos com excesso de uso de analgésico (mais de 15 dias / mês) também foram excluídos; iv) pacientes que apresentaram qualquer patologia que o impediu ser submetido aos procedimentos do estudo - ITB e US de Carótidas.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados no teste e os dados socioculturais dos pacientes foram transcritos para planilhas digitais e processados em software estatístico STATA V. 9. 2. Foram produzidas tabelas de frequências absolutas e relativas das variáveis estudadas. A existência de relação entre as variáveis foi definida por meio de teste Qui Quadrado ou exato de Fisher, nas variáveis qualitativas.

As médias calculadas foram comparadas por meio de teste T, teste U de Mann-Whitney, Kruskal Wallis e/ou análise de variância conforme indicação.

O nível de significância utilizado foi de 0,05.

RESULTADOS

O presente estudo teve como objetivo correlacionar a espessura da camada intima média de carótidas de pacientes com migrânea à periodicidade da doença, perfil metabólico alterado ou a presença ou não de aura como características determinantes a maior risco de AVEI. Foram avaliados um total de 100 indivíduos, com média de idade de 34,62± 12,79 anos, sendo 84 (84%) mulheres. Duas subdivisões foram feitas no grupo dos pacientes com migrânea, a primeira acercado tipo de migrânea, sendo a sem aura mais prevalente representando 52,56%. E a segunda, o tempo de diagnóstico, com 57,69% de pacientes com a doença há menos de 10 anos.

Na tabela 1 estão representados os dados sociodemográficos, clínicos e bioquímicos do grupo controle e dos indivíduos migranosos, foi observado que o grupo controle apresentou glicose mais elevada (p= 0,0173). Ao agrupar os valores da glicose não alterada em subgrupo de

intolerantes e valor normal, observou-se que o grupo controle possuía maior número de pessoas agrupadas na intolerância à glicose (21,05%) comparado com os migranosos (2,94%).

Na tabela 2 estão representados os dados sociodemográficos, clínicos e bioquímicos da amostra dos migranosos subdividida em indivíduos com aura e sem aura, não foi observado relevância significativa em nenhuma das comparações feitas.

Na tabela 3 estão representados os dados sociodemográficos, clínicos e bioquímicos dos pacientes migranosos com mais de 10 anos de diagnóstico e daqueles com menos de 10 anos de diagnóstico. Foi observado no grupo dos migranosos com mais de 10 anos de diagnóstico: idade mais avançada (p= 0) e maiores valores da pressão sistólica (p=0,0094) e diastólica (p= 0,0202).

Na tabela 4 estão representados os dados ultrassonográficos do grupo controle, dos pacientes migranosos e de suas subdivisões (com e sem aura, com mais e com menos de 10 anos de diagnóstico). Todas as comparações entre os grupos não demonstraram diferenças estatísticas significantes.

Tabela 1. Comparação entre os dados sociodemográficos, clínicos e bioquímicos do grupo controle e dos pacientes migranosos.

Variáveis	CONTROLE	MIGRANOSOS	Chi^2	P
MASCULINO	5(22,73%)	11(14,1%)		
FEMININO	17(77,27%)	67(85,9%)		
IDADE	35,54±12,91	34,35±12,83		0,6407
PAS	121,13±13,62	118,65±11,75		0,2002
PAD	81,36±8,47	77,88±10,08		0,0715
ITB	0,93±0,1	0,91±0,08		0,7728
IMC	24,30±3,69	24,50±4,31		0.4233
PCR	6 (27,27%)	20(25,74%)		1
VHS	11,59±10,79	14,67±12,6	0.0237	0.878
CT	185,36±42,92	181,05±37,53		0,3229
HDL	52,81±12,49	57,71±14,66		0,07
TRIG	160,9±93,49	121,96±62,38		0,08
GLC	86,72±15,28	80,763±10,24		0,0173*

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; ITB: índice tornozelo-braquial; IMC: índice de massa corporal; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; CT: colesterol total; TRIG: triglicérides; GLC: glicemia.

Chi^2 : teste Qui-quadrado* $p < 0,05$

Tabela 2. Comparação entre os dados sociodemográficos, clínicos e bioquímicos do grupo migranosos com aura e sem aura.

Variáveis	MIGRANOSOS COM AURA	MIGRANOSOS SEM AURA	Chi^2	p
MASCULINO	6(16,22%)	5(12,2%)		
FEMININO	31(83,78%)	36(87,80%)		
IDADE	35,02±13,38	33,75±12,45		0,3327
PAS	120,13±12,71	117,31±10,78		0,1466
PAD	78,64±12,72	77,19±6,98		0,2642
ITB	0,92±0,09	0,915±0,07		0,3529
IMC	24,62±4,66	24,39±4,02		0.4072
PCR	7(18,92%)	13(31,71%)		0,299
VHS	14,81±13,63	14,56±11,78	0.0640	0.800
CT	185,78±32,85	176,78±41,24		0,1466
HDL	59,16±13,79	56,41±15,46		0,2061
TRIG	113,86±61,08	129,26±63,38		0,1395
GLC	80,86±10,83	80,68±9,81		0,4691

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; ITB: índice tornozelo-braquial; IMC: índice de massa corporal; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; CT: colesterol total; TRIG: triglicérides; GLC: glicemia.

Chi^2 : teste Qui-quadrado

Tabela 3. Comparação entre os dados sociodemográficos, clínicos e bioquímicos do grupo dos pacientes migranosos com mais de 10 anos de diagnóstico e com menos de 10 anos.

Variáveis	MIGRANOSOS > 10 ANOS	MIGRANOSOS < 10 ANOS	Chi^2	p
MASCULINO	5(15,15%)	6(13,33%)		
FEMININO	28(84,85%)	39(86,67%)		
IDADE	40,75±13,39	29,66±10,23		0,0000*
PAS	122,27±14,14	116±8,89		0,0094*
PAD	81,36±8,47	80,60±9,37		0,0202*
ITB	0,925±0,08	0,914±0.08		0,2951
IMC	25,32±4,56	23,90±4,06		0,0764
PCR	8(24,24%)	12(26,67%)		1
VHS	13,18±11,62	15,77±13,3	1.6692	0.196
CT	186,15±37,09	177,31±37,82		0,1536
HDL	55,54±12,75	59,31±15,87		0,1327
TRIG	135,15±75,49	112,28±49,39		0,0552
GLC	80,42±8,92	81,02±11,20		0,4004

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; ITB: índice tornozelo-braquial; IMC: índice de massa corporal; PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; CT: colesterol total; TRIG: triglicérides; GLC: glicemia.

* p < 0,05

Tabela 4. Comparação entre os dados ultrassonográficos do grupo controle e dos pacientes migranosos, do grupo migranosos com aura e sem aura e dos pacientes migranosos com mais de 10 anos de diagnóstico e com menos de 10 anos.

Variáveis	Grupos		
	CONTROLE	MIGRANOSOS	p
EIMC Direita	0,509±0,109	0,484±0,099	0,1570
EIMC Esquerda	0,534±0,112	0,484±0,105	0,3386
	MIGRANOSOS COM AURA	MIGRANOSOS SEM AURA	p
EIMC Direita	0, 492±0,108	0,476±0,091	0,7095
EIMC Esquerda	0,490±0,106	0,478±0,104	0,6028
	MIGRANOSOS > 10 ANOS	MIGRANOSOS < 10 ANOS	p
EIMC Direita	0,490±0,115	0,479±0,087	0,3166

Variáveis	Grupos		
	FEMINO	**MASCULINO**	**p**
EIMC Direita	0, 482±0,096	0, 525±0, 124	0.0616
EIMC Esquerda	0,486±0,105	0, 543±0,115	0.3010
EIMC Esquerda	0,504±0,121	0,469±0,09	0,3762

EIMC: espessura da íntima média da artéria carótida;

DISCUSSÃO

Os dados referentes a associação entre migrânea e acidente vascular encefálico isquêmico estão agrupados em duas metanálises[9,10], nas quais a migrânea especialmente a com aura está associada com um aumento em duas vezes no risco de AVEI. Demonstrada essa relação, vários pesquisadores preocuparam-se em entender como se desenvolve a fisiopatogenia do acidente vascular encefálico em indivíduos previamente migranosos. Uma vez que isso poderia refletir em identificação de alterações precoces e consequente tratamento profilático, interrompendo o desfecho final desfavorável que representaria uma das maiores causas de morbimortalidade.

No presente estudo, investigou-se a presença de lesão endotelial sistêmica em migranosos. O endotélio saudável é capaz de inibir a adesão de plaquetas e leucócitos na superfície vascular mantendo o equilíbrio entre a atividade pró-fibrinolítico e pró-trombótica.[31] A disfunção endotelial tem sido indicada como sendo um dos principais eventos na aterogênese, alterações

arterioescleróticas estruturais precoces e no desenvolvimento tanto de macroangiopatia quanto microangiopatia em pacientes com doenças associadas à distúrbios inflamatórios.[32]

É bem conhecido que a espessura da íntima média da artéria carótida exclui a possibilidade de processo aterosclerótico precoce e disfunção endotelial associada.[33-35] A avaliação endotelial feita por meio de marcadores funcionais e estruturais pré-clínicos não invasivos, acerca de alterações na parede do vaso, foram realizadas pela ultrassonografia de carótida e índice tornozelo-braquial. Estes não demonstraram resultados indicativos de lesão endotelial nos pacientes migranosos, assim como não houve diferença significativa na espessura da íntima média da artéria carótida direita ou esquerda entre os indivíduos dos diferentes grupos avaliados. O estudo feito em 2010 na Eslovênia, também relatou que a função endotelial sistêmica não está prejudicada em pacientes com enxaqueca e sem comorbidades, nem naqueles com ou sem aura.[36] Eles concluíram que a enxaqueca pode não estar relacionada à disfunção endotelial. Os achados do presente estudo estão também em conformidade com um estudo com grande base populacional com 3.465 voluntários feito na Holanda no qual os pacientes migranosos não apresentaram risco aumentado de aterosclerose, avaliada por três medidas complementares não invasivas: a EIMC, ITB e a velocidade da onda de pulso que expressa a relação entre enrijecimento, elasticidade e complacência vascular.[37] Em contrapartida, na Espanha foi feito um estudo em 2015[38] que demonstrou a presença de disfunção endotelial sistêmica e cerebral pela ultrassonografia carotídea e por meio de marcadores biológicos específicos como lipoproteína A, apolipoproteína B, fibrinogênio em pacientes com diagnóstico de migrânea, os resultados encontrados foram ainda mais relevantes no tipo com aura.

É importante ressaltar que a EIMC teve valores absolutos maiores em pacientes migranosos com periodicidade da doença superior a 10 anos, quando comparados ao tempo de doença inferior ao valor referencial. Esse fato pode estar relacionado à idade mais avançada desses indivíduos o que implicaria por si só em uma alteração do endotélio vascular, já que o envelhecimento é reconhecidamente o fator mais importante para o espessamento das carótidas.[20,39,40] Não foram encontrados outros estudos que confrontaram o fator duração da doença. Verificou-se, EIMC maior no sexo masculino uma explicação plausível seria a proteção vascular exercida pela ação estrogênica no sexo feminino.[41]

A proteína C reativa e o VHS como marcadores de estresse oxidativo e inflamação ativa tiveram influência inexistente pelo fator migrânea bem como a presença ou não de aura. Desfecho discrepante a estudo realizado nos Estados Unidos em 2006, entretanto cabe ressaltar as grandes limitações do mesmo, visto ter avaliado apenas pacientes migranos com e sem aura sem acareação com grupo de não migranosos[42], o mesmo também fez uma dosagem quantitativa e qualitativa da PCR e no presente estudo devido a limitações de recursos financeiros foi feito apenas a análise qualitativa desse biomarcador inflamatório.

Os pacientes do grupo controle apresentaram valores de glicemia maiores em comparação aos migranosos, o que é discrepante em relação a outros estudos.[9,43] Já em estudo feito nos Estados Unidos em 2010 os migranosos apresentaram níveis glicêmicos, valores de pressão arterial e perfil lipídico desfavorável em comparação com não migranosos.[44] Demonstraram ainda que doenças metabólicas são mais prevalentes em doentes migranosos sendo uma elucidação consistente para explicar tais repercussões. Nos grupos de voluntários da presente investigação não houve diferença significativa no IMC assim como nos exames laboratoriais referentes a triglicérides, colesterol total e HDL como também na medida da pressão arterial sistêmica.

Resultados tão divergentes[45] podem ser explicados pelas diferentes formas de condução dos diversos estudos com diferenças relevantes na amostra populacional e abordagem metodológica tais como fatores de inclusão[46,47,48,48,50] e exclusão de participantes com fatores de risco cardiovasculares conhecidos e diagnósticos de síndrome metabólica. Estes foram adotados no presente trabalho em contrapartida daqueles que encontraram resultados distintos entre migranosos e indivíduos sem migrânea.[2,5,7]

Alguns pontos fortes deste estudo merecem ser ressaltados. A amostra utilizada representa uma ampla faixa etária de adultos, incluindo os anos de pico de prevalência da enxaqueca. Os dados de cada indivíduo não foram baseadas em auto-relato, mas medidos durante um exame clínico.

Como limitação há o fato que grande parte da amostra de migranosos já estavam em tratamento e as próprias medidas farmacológicas podem alterar tanto os exames laboratoriais como a própria EIMC, como a classe dos bloqueadores do receptor de angiotensina II, dentre os benefícios atribuídos a essas drogas têm-se a manutenção do fluxo sanguíneo laminar e proteção ao endotélio vascular.[51]

Evidencia-se, portanto, a necessidade de mais estudos para esclarecer o papel da disfunção endotelial sistêmica em eventos vasculares incidentes em migranosos. A verificação da função endotelial encefálica seria útil em uma investigação adicional já que ela pode não ser prevista baseada somente na avaliação da função endotelial sistêmica. As comparações simultâneas entre ambas as funções endoteliais poderiam fornecer informações fundamentais sobre a fisiopatologia do acidente vascular encefálico na migrânea, conhecimento esse tão importante no desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento profilático dessa doença tão prevalente.

CONCLUSÃO

Com base nesses dados, parece improvável que o maior risco de doença vascular encefálica em pacientes com migrânea seja mediada pela aterosclerose, visto que o presente estudo utilizando-se de diferentes formas para a avaliação do endotélio, perfil metabólico e inflamação sistêmica não conseguiu identificar alterações que poderiam ser referidas como marcadores de maior risco para o AVEI.

REFERÊNCIAS

1. Goadsby JP. Pathophysiology of migraine. Neurol Clin. 2009;(27):335–60.
2. Bigal ME, Rapoport AM, Bordini CA, Tepper SJ, Sheftell FD, Speciali JG. Burn of migraine in Brazil: estimate of cost of migraine to the public health system and an

analytical study of the cost-effectiveness of a stratified model of care. Headache. 2003 Jul-Aug; 43(7):742–54.

3. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. Eur J VascEndovasc Surg. 2011 Jan; 41(1):110-16.
4. Peterlin BL, Bigal ME, Tepper SJ, Urakaze M, Sheftell FD, Rapoport AM. Migraine and adiponectin: is there a connection? Cephalalgia. 2007 May; 27(5):435-46.
5. Tietjen GE. Migraine as a systemic vasculopathy. Cephalalgia. 2009 Sep;29(9):989-96
6. Rose KM, Wong TY, Carson AP, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR. Migraine and retinal microvascular abnormalities: the atherosclerosis risk in communities study. Neurology. 2007 May; 68(20):1694–700.
7. Stang PE, Carson AP, Rose KM, Mo J, Ephross SA, Shahar E, et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: the atherosclerosis risk in communities study. Neurology. 2005 May; 64(9):1573–7.
8. Schawaag S, Nabavi DG, Frese A, Husstedt IW, Evers S. The association between migraine and juvenile stroke: a case-control study. Headache. 2003 Feb; 43(2):90-95
9. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischemic stroke in people with migraine: systematic reveal and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2009 Jan; 330(7482):63.
10. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systemic review and meta-analysis. BMJ. 2009; 339:b3914.
11. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, et al. Migraine and cardiovascular disease: A population-based study. Neurology. 2010 Feb; 74(8):628-35.
12. Harriott AM, Barrett KM. Dissecting the association between migraine and stroke. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015 Mar; 15(3):5.
13. Eikermann-Haerter K. Spreading depolarization may link migraine and stroke. Headache. 2014 Jul-Aug; 54(7):1146-57.
14. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2008 Feb; 21(2):93-111.
15. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. J. cardiovasc. pharmacol. 1993; 22(Suppl. 4):S1–14.
16. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler. thrombos. vasc. biol. 2003 Feb; 23(2):168–75.
17. Bernecker C, Ragginer C, Fauler G, Horejsi R, Möller R, Zelzer S, et al. Oxidative stress is associated with migraine and migraine-related metabolic risk in females. Eur J Neurol. 2011 Oct; 18(10):1233-9.
18. Tietjen GE. The role of the endothelium in migraine. Cephalalgia 2011 Apr; 31(7):645–47.
19. Neto JPB, Takayangui OM. Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. Sâo Paulo: Elsevier; 2013.
20. Lee JC, Won MH. Neuroprotection of antioxidant enzymes against transient global cerebral ischemia in gerbils. Anat Cell Biol. 2014 Sep; 47(3):149-56
21. Barros AFF, Fábio SRC, Furkim AM. Correlação entre os achados clínicos da deglutição e os achados da tomografia computadorizada de crânio em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico na fase aguda da doença. Arq. Neuropsiquiatr. 2006; 64(4):1009-1014.
22. Jauch EC, Saver JL, Adams Júnior HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013; 44(3):870–947.
23. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. The Lancet Neurology. 2007 Feb; 6(2):182-7.
24. Stang PE, Carson AP, Rose KM, Mo J, Ephross SA, Shahar E,et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Neurology. 2005 May 10;64(9):1573-7.
25. Magalhães JE, Rocha-Filho PAS. Migraine and cerebrovascular diseases: Epidemiology, pathophysiological, and clinical considerations. Headache. 2018 Set:1277-1286.
26. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (betaversion). Cephalalgia; 2013.p. 629–808.
27. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Diener HC, Dodick D, First M, et al. ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2010 Dec; 56: 2748-64
28. Stensland-Bugge E, Bonaa KH, Joakimsen O. Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness. The Tromso Study. Stroke. 1997;28:1972-80.
29. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation. 1986 Dec; 74(6):1399-406.
30. Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. Stroke. 2003 Dec; 34(12):2985-94
31. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. ArterioscleRThrombVasc Biol. 2003 Feb; 23(2):168–75.
32. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. J Cardiovasc. Pharmacol. 1993;22 (Suppl. 4):S1–14.

33. Zureik M, Ducimetiere P, Touboul PJ,. Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, et al. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Jun; 20(6):1622–29.
34. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the muscatine study. Circulation. 2001 Dec; 104(23):2815–19.
35. Simon A, Gariepy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. J Hypertens. 2002 Feb; 20(2):159–69.
36. Perko D, Pretnar Oblak J, Sabovic M, Zvan B, Zaletel M. Endothelium-dependent vasodilatation in migraine patients. Cephalalgia. 2010 Sep; 31(6):654–60.
37. Stam AH, Weller CM, Janssens AC, Aulchenko YS, Oostra BA, Frants RR, et al. Migraine is not associated with enhanced Atherosclerosis. Cephalalgia. 2012 Oct; 33(4):228–35.
38. González Quintanilla V, Toriello M, Palacio E, González Gay MA, Castillo J, Montes S, et al. Systemic and cerebral endothelial dysfunction in chronic migraine. A case-control study with an active comparator. Cephalalgia. 2016 May; 36(6):552–60
39. Takato T, Yamada N, Ashida T. Effects of aging and sex on progression of carotid intima-media thickess: a retrospective 6-year follow-up study. Geriatr. gerontol. int. 2008 Sep; 8(3):172-9
40. Lee SJ, Park SH. Arterial Ageing. Korean. Cir. j. 2013 Feb; 43(2):73-79.
41. Pauletto P, Palatini P, Da Ros S, Pagliara V, Santipolo N, Baccillieri S, et al. Factors underlying the increase in carotid intima-media thickness in borderline hypertensives. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1998 May; 19(5):1231-7.
42. Welch KM, Brandes AW, Salerno L, Brandes JL. C-reactive protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features. Headache. 2006 Feb; 46(2):197–9
43. Vanmolkot FH, Van Bortel LM, de Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. Neurology. 2007 May; 68(19):1563–70.
44. Kurth BT, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease-M.E. Neurology. 2009 Feb; 72(21):1864-71
45. Butt JH, Franzmann U, Kruuse C. Endothelial function in migraine with aura-a systematic review. Headache. 2015 Jan; 55(1):35–54.
46. Hamed SA, Hamed EA, EzzEldin AM, Mahmoud NM. Vascular risk factors, endothelial function, and carotid thickness in patients with migraine: Relationship to atherosclerosis. J. stroke. cerebrovasc. dis. 2010 Mar; 19(2):92–103.
47. Rossato A, Veronese F, Maggioni F, Vedovetto V, Zancan A, Biasiolo M, et al. Autonomic dysfunction and endothelial changes in migraine sufferers. Panminerva Med. 2011 Mar; 53(1):13–18.
48. Perko D, Pretnar Oblak J, Sabovic M, Zvan B, Zaletel M. Endothelium- dependent vasodilatation in migraine patients. Cephalalgia. 2011 Apr; 31(6):654–60.
49. Liman TG, Neeb L, Rosinski J, Wellwood I, Reuter U, Doehner W et al. Peripheral endothelial function and arterial stiffness in women with migraine with aura: a case-control study. Cephalalgia. 2012 Apr; 32(6):459–466.
50. Goulart AC, Santos IS, Bittencourt MS, Lotufo PA, Benseñor IM. Migraine and subclinical atherosclerosis in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Cephalalgia. 2016 Aug; 36(9):840–48.
51. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. JAMA. 2003 Jan; 289(1):65–9.